

DIE WIRKUNG VON CIMETIDIN AUF DEN DRUCK  
DES UNTEREN ÖSOPHAGUSSPHINKTERS  
BEI UNTERSCHIEDLICHEN INTRAGASTRALEN  
pH-WERTEN

von  
Georg Knoblach  
aus  
Bamberg





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Professor Dr. L. Demling

---

# DIE WIRKUNG VON CIMETIDIN AUF DEN DRUCK DES UNTEREN ÖSOPHAGUSSPHINKTERS BEI UNTERSCHIEDLICHEN INTRAGASTRALEN pH-WERTEN

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt  
von  
**Georg Knoblach**  
aus  
Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Rösch

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.1980

# INHALTSANGABE

|                                                                         | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. EINLEITUNG                                                           | 1     |
| 1.1. Anatomie des UOS                                                   | 1     |
| 1.2. Physiologie des UOS                                                | 1     |
| 1.3. Nervale, hormonelle und pharmakologische Kontrolle des unteren UOS | 2     |
| 1.4. Der $H_2$ -Blocker Cimetidin                                       | 9     |
| 2. METHODIK                                                             | 9     |
| 2.1. Probanden                                                          | 9     |
| 2.2. Manometrieverfahren                                                | 10    |
| 2.3. Versuchsanordnung                                                  | 11    |
| 2.4. Auswertung                                                         | 12    |
| 3. ERGEBNISSE                                                           | 13    |
| 3.1. Versuchsanordnung 1                                                | 13    |
| 3.2. Versuchsanordnung 2                                                | 16    |
| 3.3. Versuchsanordnung 3                                                | 18    |
| 4. DISKUSSION                                                           | 19    |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG                                                      | 25    |
| 6. ANHANG                                                               | 26    |
| 6.1. Tabellen (2 - 4)                                                   | 26    |
| 6.2. Literaturverzeichnis                                               | 29    |
| 6.3. Lebenslauf                                                         | 38    |



## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Anatomie des unteren Ösophagussphinkters

In der pars abdominalis des menschlichen Ösophagus läßt sich manometrisch eine Zone erhöhten Drucks nachweisen. In diesem gastro-ösophagealen Übergangsbereich fand der Anatom Dr. G. MÜLLER am Längsschnitt des in situ fixierten Präparates eine rund drei Zentimeter lange Verdickung der muscularis propria auf etwa das Doppelte der Norm (37). Diese Zone scherenförmiger Ringmuskulatur könnte nach seiner Meinung als das morphologische Substrat des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) angesehen werden.

### 1.2. Physiologie des UÖS

Der Ruhedruck des UÖS trennt zwei verschiedenartige Abschnitte des Verdauungstraktes ventilartig voneinander. Damit wird ein Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre verhindert. Der Ruhedruck beträgt je nach Meßmethode zwischen 15-22 mmHg, im Mittel  $19 \pm 1,6$  mmHg (10), er ist von der Körperlage abhängig und in Seitenlage am niedrigsten (2). Der Durchmesser der bei

der Messung verwendeten Katheter verändert den Ruhedruck ebenfalls, da mit zunehmendem Sonden-  
durchmesser der Sphinkterdruck aufgrund stärkerer  
Dehnung ansteigt (57). Intraabdomineller Druck-  
zuwachs, wie etwa beim Valsalva-Versuch, bewirkt  
eine sofortige Tonuszunahme im UOS. Dabei ist  
der Druckanstieg im Sphinkter höher als im Ab-  
domen, die Sperrfunktion des UOS bleibt er-  
halten (16). Endexpiratorisch steigt die Sphink-  
terzone oralwärts in der Speiseröhre, und  
der Druck liegt deutlich höher als am Ende  
der Inspiration (33).

#### 1.5. Nervale, hormonelle und pharmakologische Kon- trolle des UÖS

Eine ganze Reihe von Substanzen beeinflussen  
den Druck im UÖS. Dabei lassen sich verschiedene  
Angriffspunkte unterscheiden. Auf zentrale  
Wirkung ist die Tonusabnahme im Sphinkter nach  
Inhalationsnarkotika wie z. B. Halothan oder  
nach Injektionsnarkotika wie Barbituraten oder  
Propanidid zurückzuführen. Auch das Metoclopra-  
mid (Paspertin<sup>R</sup>), das zu einer kurzfristigen  
Tonuszunahme führt, wirkt wohl überwiegend  
zentral (57).

Noch nicht völlig geklärt ist der Mechanismus der Antacidawirkung auf den UCS. In einigen Untersuchungen konnte nach Gabe von Antacida ein deutlicher Druckanstieg im UOS nachgewiesen werden (11, 19, 20). Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür ist eine durch den Alkalireiz bedingte Gastrinsekretion. Dafür spricht auch die zeitliche Verschiebung zwischen Gastrinanstieg und Druckanstieg im UÖS nach Alkalisierung, wie sie bei diesen Untersuchungen gefunden wurde. Andere Arbeiten zeigten jedoch keinen signifikanten Gastrinanstieg nach Antacida und kein signifikantes Anwachsen des Sphinkterdruckes (20, 24, 35). Gastrin, Tetragastrin und Pentagastrin erhöhen den Druck im UOS signifikant und zeigen dabei eine charakteristische Dosiswirkungskurve (17, 33, 39). Bis zu einer Optimaldosis besteht eine proportionale Beziehung zwischen verabreichter Dosis und Druckanstieg. Höhere Dosen zeigen jedoch wieder geringere Effekte (37). Wirksam sind intravenöse Einzelinjektionen, Infusionen tonisieren den Sphinkter nicht, sondern verursachen nur eine kurzfristige Sphinkterantwort. Sekretin und

Glukagon senken den Druck des UOS und hemmen die Gastrinwirkung (37, 39).

Cholecystokinin (CCK), sein synthetisches Oktapeptid, und das dem CCK chemisch verwandte Caerulein erniedrigen den Sphinkterdruck. Für CCK-Oktapeptid wurde eine Dosiswirkungskurve nachgewiesen (37). BEHAR zeigte 1977 in einer Untersuchung (7a), daß die Wirkung des CCK-Oktapeptids auf einer Stimulierung postganglionärer "nichtadrenerger" und "nichtcholinерger" Neurone des UOS beruhen könnte. BEHAR fand weiter, daß CCK-Oktapeptid direkt am Muskel des UOS angreift und eine Kontraktion verursacht, wenn die Sphinkterinnervation durch Tetrodotoxin aufgehoben ist. Deutliche Einflüsse hat das vegetative Nervensystem auf den UOS. Für direkte und indirekte Parasympathikomimetika wie Urecholin, Prostigmin, Mecholyl und Bethanechol ist in Versuchen an Mensch und Tier eine Druckerhöhung beschrieben (33). Deshalb wird erwogen, auch Cholinergika in der Therapie von Refluxkrankheiten einzusetzen (20). Atropin senkt im Tierversuch den Druck, in hohen Dosen erschlafft es

es auch beim Menschen den UÖS, vermindert die Sphinkterantwort nach intraabdominellem Druckanstieg (16) und hemmt die Gastrinwirkung auf den UÖS (37). Das adrenerge System zeigt kein einheitliches Verhalten.  $\alpha$ -adrenerge Substanzen, wie Phenylephrin, Noradrenalin oder Imidazolinderivate tonisieren den UÖS (33). Demgegenüber sind  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Adrenergika drucksenkend (33, 37). Die entsprechenden Adrenolytika heben die Effekte der Sympathikomimetika wieder auf und beeinflussen den Sphinkter jeweils entgegengesetzt. Dabei ist vielleicht außer der reinen Hemmwirkung auch eine Eigenwirkung der Substanzen mit beteiligt (37).

Auf die Mitwirkung von ganglionären Elementen bei der Steuerung des UÖS weist der Druckabfall nach Gabe des Ganglienblockers Hexamethonium hin (37). Die Sphinktererschaffung nach Zigarettenrauchen könnte ebenfalls über einen ganglioplegischen Mechanismus des Nikotins erklärt werden (33, 37). Die direkt am Muskel angreifenden Ionen Barium und Kalium wirken am UÖS gleichartig wie an der übrigen glatten Muskulatur. Er-

höhte Kaliumkonzentrationen führen zu einer Druckzunahme, Bariumkonzentrationen zu einer Druckabnahme (37). Von den musculotropen Substanzen ist weiterhin der tonisierende Effekt des Vasopressin (35) und die Tonus vermindern-  
de Wirkung von Glyzerintrinitrat (Nitroglyzerin) bekannt. Das Nitrit wird zur Therapie der Acha-  
lasie eingesetzt (37).

Dipyridamol und Lidoflavin, die die Aufnahme von ATP in die Zelle verhindern, verstärken eine durch elektrischen Reiz verursachte Sphink-  
tererschaffung (37). Theophyllin, das die c-AMP abbauenden Phosphodiesterasen hemmt, senkt nach Untersuchungen von GOYAL 1973 (22) eben-  
so wie c-AMP selbst den Druck. Andere Unter-  
sucher konnten dies nicht bekräftigen (37). So ist noch unbewiesen, ob ATP, c-AMP oder andere Purine als second messenger an der Regulation des Druckniveaus im UOS beteiligt sind.

Über den c-AMP Mechanismus könnte auch der drucksenkende Effekt des Prostaglandins  $E_{1,2}$  erklärt werden, der weder durch Parasympathi-

kolytika, Adrenolytika und Serotoninantagonisten, noch durch Nervenblockade mit Tetrodotoxin aufzuheben ist (15), Prostaglandin  $E_2$  ist auch in der Magenmukosa vorhanden und wird durch mechanische Reize freigesetzt (19). Indomethazin, ein Prostaglandinsynthesehemmer und das Prostaglandin  $F_2$   $\alpha$  steigern den UOS-Druck (15). COHEN (14) zeigte, daß der UOS-Druck durch den  $H_2$ -Antagonisten Metiamid erhöht wird, wobei die Kombination von Metiamid und Gastrin stärker wirksam war als die Einzelsubstanzen. Auch andere Untersuchungen zeigten in die selbe Richtung. In einer Doppelblindstudie (34) war der Ruhedruck im Bereich des UOS gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, und die Gastrinstimulierbarkeit des UÖS schien unter Cimetidin gesteigert. Andere Untersucher konnten diese Befunde nicht bestätigen (7, 8, 9, 31). Aufgabe dieser Arbeit war es daher, die Wirkung von peroral verabreichtem Cimetidin auf den Druck des UOS unter Ruhebedingungen und nach Pentagastrin-stimulation zu untersuchen. Die Versuche wurden sowohl im alkalischen als auch im aziden

Magenmilieu durchgeführt, um zu klären, ob eine etwaige Cimetidinwirkung auf den UÖS vom Magen-pH abhängt.

| steigernd                   | senkend                           |
|-----------------------------|-----------------------------------|
|                             | Inhalations-, Injektionsnarkotika |
|                             | Psychopharmaka                    |
|                             | Metoclopramid                     |
| Antacida                    |                                   |
| Gastrin, Pentagastrin       | Sekretin, Glucagon                |
|                             | CCK, CCK-Oktapeptid, Caerulein    |
| Parasympathikomimetika      | Parasympatholytika                |
| $\alpha$ -Adrenergika       | $\alpha$ -Adrenolytika            |
| $\beta$ -Adrenolytika       | $\beta$ -Adrenergika              |
|                             | Zigaretten-Ruchen, Hexamethonium  |
| Kalium                      | Barium                            |
|                             | Vasopressin, Nitrite              |
|                             | c-AMP, ATP (?)                    |
| Prostaglandin $F_{2\alpha}$ | Prostaglandin $E_{1,2}$           |
| Histamin, Metiamid (?)      |                                   |
| Cimetidin (?)               |                                   |

Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht über drucksteigernde, bzw. drucksenkende Wirkung verschiedener Substanzen auf den UÖS.

#### 1.4. Der $H_2$ -Blocker Cimetidin

Cimetidin, ein Cyanoguanidinerivat, ist ein selektiv wirkender kompetitiver  $H_2$ -Antagonist ohne signifikante Nebenwirkungen auf  $\beta$ -Rezeptoren oder  $H_1$ -Rezeptoren (32). Ein Blutspiegel von 2  $\mu M$  senkt beim Menschen die maximale Magensäuresekretion um 50 % und hemmt die maximale Säureausschüttung nach Stimulation durch Pentagastrin, Histamin, insulininduzierter Hypoglykämie und Nahrungsreizen (22, 32, 36); dabei bleibt die Intrinsicfaktorbildung unbeeinflusst (36). Cimetidin ist unter dem Namen Tagamet<sup>R</sup> im Handel und wird bei der Behandlung von Duodenalgeschwüren eingesetzt.

## 2. METHODIK

### 2.1. Probanden

Die Untersuchungen wurden an sechs gesunden, männlichen Freiwilligen ohne Hinweis auf Refluxkrankheit der Speiseröhre durchgeführt. Das Alter lag zwischen 23 - 26 Jahren. Die Messungen erfolgten an drei verschiedenen Tagen, nach

zwölfstündiger Nüchternperiode morgens zwischen 7.30 und 9 Uhr, in bequemer Rückenlage. Alle Probanden willigten nach vorheriger Aufklärung schriftlich in die Versuche ein.

## 2.2. Manometrierverfahren

Der Druck im JOS wurde nach dem von WALDECK beschriebenen Durchzugsverfahren bestimmt (37, 38). Dazu wurde ein wassergefüllter Polyäthylenkatheter (Durchmesser außen: 4 mm, innen: 3,1 mm) bis in den Magenfundus geschoben. Der Katheter lief in einem Führungstubus, den die Probanden mit den Zähnen fixierten. So wurde eine stetige Irritation im Pharynx beim Zurückziehen der Meßsonde vermieden. Distal war diese Sonde verschlossen; 8 cm oberhalb befanden sich vier im Winkel von  $90^{\circ}$  gegenüberliegende Öffnungen von einem Millimeter Durchmesser. Der Katheter war über ein T-Stück mit einer Infusionspumpe verbunden. Das Perfusionsvolumen betrug 5 ml Aqua dest./min. Gleichzeitig war das T-Stück an einen Druckwandler angeschlossen (Statham Transducer, Modell P23 Db, Statham Instruments, USA), der über ein

Elektromanometer (Hellige, BRD) mit einem Registriergerät (Multiscriptor 9400 THS/T Hellige, BRD) gekoppelt war. Der Druck wurde in mmHg gemessen, die Papiergeschwindigkeit betrug 2,5 mm/s. Zur Registrierung wurde der Katheter endexpiratorisch zurückgezogen und nach Passieren der Hochdruckzone wieder in den Magenfundus geschoben. Aus dem aufgezeichneten Druckprofil erfolgte die Bestimmung des Sphinkterdruckes als die Differenz zwischen Magenfundusdruck, als Nullreferenz und maximal erreichtem Druck. Das Magen-pH wurde mit einer Endoradiosonde (Heidelberger Kapsel, Telefunken Ulm) bestimmt. Während des Versuches wurde der pH-Wert über eine Gürtelantenne fortlaufend von einem Meßempfänger (Telefunken E1, 8 ER S-1, Ulm) registriert.

### 2.3. Versuchsanordnung

An jedem Probanden wurden an drei verschiedenen Tagen drei unterschiedliche Versuche durchgeführt. In der ersten Versuchsanordnung wurden zunächst zehn Basalwerte des UÖS in Minutenabständen gemessen. Danach wurde mit einer

einminütigen, intravenösen Bolusinjektion von 0,6  $\mu$ g/kg Pentagastrin stimuliert und dann noch zehn Messungen in 0,5 Minuten- und fünf in Minutenabständen vorgenommen. Bei der 2. Versuchsanordnung wurden 2 Stunden vor Versuchsbeginn 400 mg Cimetidin (2 Filmtabletten a 200 mg Tagamet<sup>R</sup>, Smith Kline, Dauelsberg GmbH & Co, Göttingen) peroral verabreicht. Die Messungen selbst wurden - wie oben beschrieben - durchgeführt. Auch in der 3. Versuchreihe nahmen die Probanden vor der Messung 400 mg Cimetidin peroral. Zu Beginn der Untersuchung wurde das alkalische bis neutrale Magen-pH durch Gabe von 0,1 N HCl auf Werte zwischen pH 1 - 2 gesenkt und konstant gehalten. Die zeitlichen Abstände der Druckbestimmung waren wieder die gleichen wie bei den ersten beiden Versuchen.

#### 3.4. Auswertung

Die Ergebnisse sind als arithmetische Mittel mit Signifikanzen bei Normalverteilung, bzw. als Mediane mit 95 % Vertrauensintervallen bei nicht normalverteilten Wertgruppen ange-

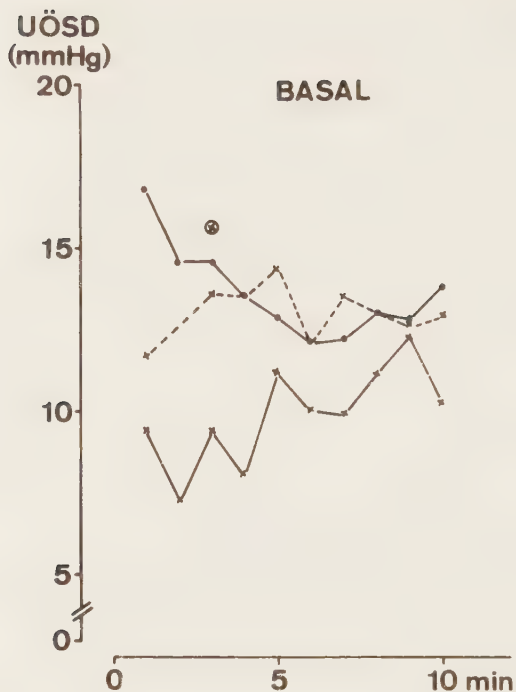
geben. Als integrierter Druck ist die Fläche unter der Kurve der Einzelwerte in mmHg min für ein bestimmtes Zeitintervall aufgezeichnet. Die Vergleiche zwischen den drei Gruppen wurden intraindividuell gegen die zugehörigen Kontrollen mit dem Bartlett-Friedmann- Tukey- und Duncantest durchgeführt.

### 3. ERGEBNISSE

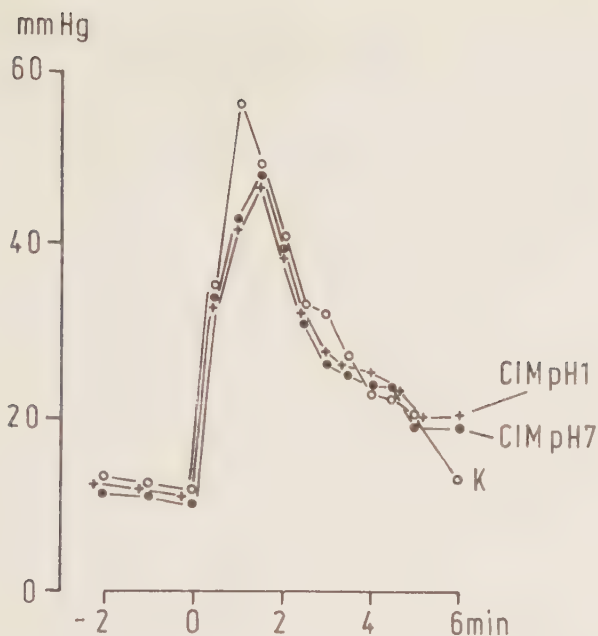
#### 3.1. Versuchsanordnung 1 (Kontrolle)

Die unter Basalbedingungen gemessenen Werte des UOS lagen zwischen 7,3 mmHg und 11,7 mmHg (Figur 1, Tabelle 2). Der integrierte Druck der Basalperiode betrug 88,5 mmHg·min (Figur 3).

Nach Pentagastrinstimulation (0,6 µg/kg iv) stieg der Druck innerhalb von 1,5 Minuten um 37 mmHg auf ein Maximum von 47 mmHg an. Im weiteren Meßverlauf fiel der Druck wieder und erreichte zehn Minuten nach der Injektion sein Ausgangsniveau (Figur 2, Tabelle 2).



Figur 1: Druck des unteren Ösophagussphinkters (UÖSD) unter Basalbedingungen in der Kontrollgruppe (x-x-x) nach Cimetidingabe (x-x-x) und nach Cimetidingabe bei Magen-pH 1. (...) x = signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verschieden,  $p < 0,01$

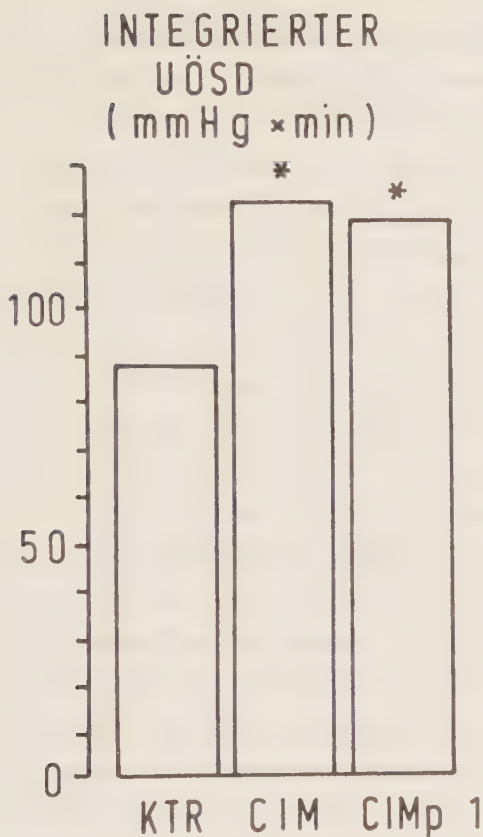


Figur 2: Druck des unteren Ösophagussphinkters (UOSD) unter Pentagstrinstimulierung in der Kontrollgruppe (o-o-o) (K), nach Cimetidingabe (...) (Cim pH 7) und nach Cimetidin bei Magen-pH 1 (+--++) (Cim pH 1)

### 3.2. Versuchsanordnung 2 (Cimetidin)

Die nach peroraler Gabe von 400 mg Cimetidin gemessenen Basalwerte lagen zwischen 12 mmHg und 14,5 mmHg. Sie waren um 0,5 mmHg bis 7,2 mmHg höher als die Vergleichswerte aus dem ersten Versuch, jedoch nicht signifikant. Nur der Zweiminutenwert war unter Cimetidin signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ) (Figur 1, Tabelle 3). Der integrierte Druck der zehnminütigen Basalperiode betrug bei Cimetidingabe 122 mmHg · min. und war damit gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ) (Figur 3).

Die Pentagastrinstimulation (0,6 µg/kg i. v.) verursachte einen Druckanstieg um 43,8 mmHg in der ersten Minute. Der Einminutenwert war mit 56,3 mmHg das Maximum der stimulierten Periode. Im weiteren Verlauf der Messung fiel der Sphinkterdruck ab und hatte in der zehnten Minute wieder seinen Ausgangswert erreicht. Ein Unterschied gegenüber der Kontrolle wurde nicht beobachtet (Figur 2, Tabelle 3).



Figur 3: Mittlerer, integrierter Druck des un-  
 teren Ösophagussphinkters (UÖSD) für die  
 Zeit von 1. bis 10. Minute. Kontrolle  
 (KTR) Cimetidin (CIM), Cimetidin Magen-  
 pH 1 (CIM p1) \*= signifikant verschieden,  
 (0,01 < p < 0,05)

### 3.3. Versuchsanordnung 3 (Cimetidin Magen-pH 1)

Unter Cimetidin (400 mg peroral) und nach Ansäuerung des Magens auf pH 1 schwankten die Basalwerte zwischen 12,2 mmHg und 16,5 mmHg. Sie lagen um 1,1 mmHg bis 7,5 mmHg über den Werten der Kontrolle. Der Zweiminutenwert war signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ) (Figur 1, Tabelle 4). Der integrierte Druck betrug 118,6 mmHg·min und war signifikant gegen den Vergleichswert der Kontrollgruppe erhöht (Figur 3). Zwischen den Basaldruckwerten der Versuche 2 und 3 besteht kein Unterschied (Figur 1, Tabelle 2, 3). Nach der Pentagastrinstimulation ( $0,6 \mu\text{g/kg i.v.}$ ) stieg der Druck von 14,3 mmHg auf sein Maximum von 57,7 mmHg in der 1. Minute an. Der Anstieg betrug 43,4 mmHg. Anschließend fiel der Druck wieder und hatte nach 6 Minuten sein Basalniveau erreicht (Figur 2, Tabelle 4). Unterschiede gegenüber den stimulierten Druckwerten der Versuchsgruppe 1 und 2 wurden nicht festgestellt (Figur 2, Tabelle 2, 3, 4).

Zur Senkung des Magen-pH wurden in der dritten Versuchsreihe im Durchschnitt 100 ml 0,1N HCl

pro Versuchsperson benötigt. Zur Aufrechterhaltung des sauren Milieus wurden im weiteren Versuchsablauf durchschnittlich noch einmal 100 ml gegeben.

#### 4. DISKUSSION

Die Versuche zeigen, beim Menschen steigt nach peroraler Gabe von 400 mg Cimetidin der Ruهدruck signifikant an. Eine supraadditive Wirkung von Cimetidin und Pentagastrin - wie früher vermutet - ließ sich nicht nachweisen. Der tonisierende Einfluß des Cimetidins auf den UÖS ist unabhängig vom Magen-pH. Noch ungeklärt ist die Frage, an welcher Stelle des physiologischen Regulationsmechanismus der H<sub>2</sub>-Blocker Cimetidin den UÖS beeinflußt.

Lange Zeit herrschte die Meinung vor, das Hormon Gastrin spiele eine zentrale Rolle bei der Kontrolle der Sphinkterfunktion (19, 20). Untermauert wurde diese These von LIPSHUTZ 1972, der einen Druckabfall im Opossumsphinkter nach

Gabe von Gastrinantiserum nachwies (27). Druckanstieg nach Alkalisierung im Magenantrum, bzw. Druckabfall nach Ansäuerung wurde durch eine direkte pH-abhängige Gastrinsekretion erklärt (19, 20). Andere Untersuchungen jedoch fanden keinen Zusammenhang zwischen Ruhedruck und Gastrinblutspiegel (17). Bei diesen Versuchen erhöhte die Alkalisierung im Magen weder den Druck im UÖS signifikant, noch veränderte sie den Gastrin- spiegel (24, 35). Allgemein anerkannt ist jedoch der drucksteigernde Effekt von Pentagastrin- injektionen in unphysiologisch hohen Dosen. So wird allgemein angenommen, daß Gastrin eher eine pharmakologische als eine physiologische Bedeutung hat (10, 12).

Auch die Untersuchungsergebnisse an Mensch und Tier über die Wirkung der  $H_2$ -Blocker Metiamid u und Cimetidin auf den UÖS stimmen nicht überein. Versuche von COHEN und SNAPE 1975 (14) am Opossum- sphinkter zeigten für Metiamid eine dosisabhängige Erhöhung des Basaldruckes und eine supraadditive Pentagastrinwirkung. Eine Doppelblind- studie mit Cimetidin von ROESCH et al. 1976 (34)

und Untersuchungen von LEPSIEN et al. 1976 (26) bestätigten die Ergebnisse von COHEN am menschlichen UOS und zeigten auch hier eine dosisabhängige Druckerhöhung im UOS für Cimetidin. COHEN postulierte aufgrund seiner Forschungen am UOS zwei Rezeptoren in der Muskelzelle des UOS. Einen stimulierenden  $H_1$ -Rezeptor und einen inhibierenden  $H_2$ -Rezeptor, dessen Blockade durch  $H_2$ -Antagonisten den Sphinkter tonisiert. Keinen Einfluß von Cimetidin auf UOS und Gastrinspiegel fanden BROWN 1976 (8), CARTER 1977 (9), OSBORNE 1977 (31) und BEHAR 1978 (7) in ihren Untersuchungen. In einer Studie zeigte GOYAL (22, 23), daß eine Histamininfusion den UOS zunächst tonisiert und anschließend relaxiert:  $H_1$ -Blocker hemmten sowohl Stimulation wie auch Erschlaffung, und so stellte sich die Frage, ob der UOS überhaupt  $H_2$ -Rezeptoren besitzt, oder ob nur  $H_1$ -Rezeptoren eine physiologische Rolle spielen. KRAVITZ fand dagegen 1978 (25), daß nach Histamininfusion ein Druckanstieg im UOS nur durch  $H_2$ -Blockade mit Cimetidin und nicht durch  $H_1$ -Blockade möglich ist. Dieses Ergebnis spricht für einen  $H_2$ -Rezeptor, dessen Erregung den Sphinkter toni-

siert und nach dessen Blockade der Sphinkter erschlafft. Die Schwierigkeiten in der Interpretation dieser Untersuchungen - die sich teilweise zu widersprechen scheinen - entspringen der unterschiedlichen Methodik, die bei diesen Arbeiten angewandt wurde. Zum Teil handelt es sich um in-vitro Versuche, zum Teil um in-vivo Versuche. Als Untersuchungsobjekten dienten verschiedene Spezies, z. B. Mensch, Pavian oder Opossum. Die Applikationsform war nicht dieselbe, peroral, parenteral, Injektionen oder Infusionen. Cimetidin- und Pentagastrindosen waren nicht einheitlich, und schließlich wurden verschiedene Meßverfahren angewandt. Im Augenblick gibt es keine eindeutige Erklärungsöglichkeit für den Mechanismus der Cimetidinwirkung auf den UÖS.

Beim gegenwärtigen Stand der Erforschung des UÖS stellt sich die Frage, ob es sich beim gastroösophagealen Übergangsbereich wirklich um ein spezialisiertes Organ mit spezifischen Rezeptoren handelt, oder ob nicht vielmehr der UÖS ein "primitives" Organ ist, das zwar

auf viele Substanzen reagiert, von denen aber keine eine physiologische Schlüsselstellung hat. Auch ist es möglich, daß die übergeordneten Rezeptoren für die Sphinkterfunktion primär nicht am Muskel selbst sitzen, sondern im Großhirn, im Vagus, oder im ösophagealen und intramuralen Plexus. Oder aber es gibt mehrere Rezeptoren auf verschiedenen Ebenen mit unterschiedlichen Wirkungen. Je nach Höhe der Dosis einer Substanz werden unterschiedliche Rezeptoren erregt und der Sphinkter reagiert auf gleiche Substanzen unterschiedlich.

Bei allen Unklarheiten, die bei der Cimetidinwirkung bestehen, sind doch zwei Effekte des  $H_2$ -Blockers erwiesen. Cimetidin senkt die Säureproduktion im Magen und erhöht - zumindest in einigen Untersuchungen (26, 34) - den Ruhedruck im UÖS signifikant. Beide Tatsachen lassen Cimetidin in der Behandlung von Refluxösophagitiden als besonders geeignet erscheinen. Zum einen wird die die Entzündung auslösende und unterhaltende Magensäure ver-

mindert, zum anderen wird durch Druckzunahme im Sphinkter versucht, wieder eine physiologische Barriere zwischen neutralem und saurem Milieu herzustellen. Somit scheint Cimetidin allen anderen bis jetzt verwendeten Medikamenten bei der Behandlung von Refluxösophagitiden überlegen. In geringeren Dosen vermindert es die Magensäure stärker und länger und erhöht darüber hinaus den Druck im UOS deutlicher als Antacida. Es wirkt länger am UOS als Metoclopramid. Und schließlich ist es den bei Ösophagitiden eingesetzten Anticholinergika überlegen, da es nicht die Magensäureproduktion stimuliert. Auch beweisen nicht zuletzt erfolgreiche Klinikversuche mit Cimetidin bei Refluxpatienten zumindest dessen Wirksamkeit in der Behandlung der symptomatischen Beschwerden bei Ösophagitiden (7).

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

An sechs gesunden Probanden wurde der Einfluß von Cimetidin (400 mg peroral) auf Ruhe- und pentagastrinstimulierten Druck des UOS geprüft. Gleichzeitig wurde untersucht, ob die Cimetidinwirkung vom Magen-pH abhängt. Die Druckmessung erfolgte nach dem Waldeck'schen Durchzugsverfahren. Das Magen-pH wurde mit der Heidelberger Kapsel bestimmt.

Cimetidin erhöhte den Basaldruck im UOS signifikant, sowohl im alkalischen als auch im aziden Magenmilieu. Eine signifikante supra-additive Wirkung nach Pentagastrin (0,6  $\mu$ g/kg i. v.) wurde nicht gefunden.

## 6. ANHANG

### 6.1. Tabellen

| Minuten | Basal               | Pentagstrinstimulation |
|---------|---------------------|------------------------|
| 0,5     |                     | 33,7 $\pm$ 16,3 mmHg   |
| 1       | 9(M) 4,1-13,9 mmHg  | 43,7 $\pm$ 10,6 mmHg   |
| 1,5     |                     | 47 $\pm$ 9 mmHg        |
| 2       | 7,3 $\pm$ 2,7 mmHg  | 39,3 $\pm$ 12 mmHg     |
| 2,5     |                     | 31,3 $\pm$ 10,9 mmHg   |
| 3       | 9,3 $\pm$ 3,7 mmHg  | 26 $\pm$ 4,6 mmHg      |
| 3,5     |                     | 25 $\pm$ 8,3 mmHg      |
| 4       | 8 $\pm$ 5,1 mmHg    | 24,3 $\pm$ 4,6 mmHg    |
| 4,5     |                     | 23,7 $\pm$ 6,1 mmHg    |
| 5       | 11 $\pm$ 4,1 mmHg   | 19 $\pm$ 5,2 mmHg      |
| 6       | 10,3 $\pm$ 3,9 mmHg | 19,7 $\pm$ 6,6 mmHg    |
| 7       | 10,3 $\pm$ 4,8 mmHg | 14(M)10-20mmHg         |
| 8       | 11 $\pm$ 5 mmHg     | 12,0 $\pm$ 5,4 mmHg    |
| 9       | 11,7 $\pm$ 3,4 mmHg | 11,7 $\pm$ 7,3 mmHg    |
| 10      | 10,3 $\pm$ 5,6 mmHg | 10,3 $\pm$ 5,6 mmHg    |

Tabelle 2: Mittelwerte ( $\pm$  Signifikanz) oder Mediane (mit 95 % Vertrauensintervall) des UÖS-Drucks während der Ruhedruckmessung und nach Pentagastrinstimulation aus der Versuchsanordnung 1.

| Minuten | Basal               | Pentagastrinstimulation |
|---------|---------------------|-------------------------|
| 0,5     |                     | 35,3 $\pm$ 14,1 mmHg    |
| 1       | 12,7 $\pm$ 4,5 mmHg | 56,3 $\pm$ 24,2 mmHg    |
| 1,5     |                     | 47,8 $\pm$ 5,9 mmHg     |
| 2       | 14,5 $\pm$ 3,8 mmHg | 40,5 $\pm$ 11,4 mmHg    |
| 2,5     |                     | 33,7 $\pm$ 11,3 mmHg    |
| 3       | 13,2 $\pm$ 5,2 mmHg | 32,7 $\pm$ 9,7 mmHg     |
| 3,5     |                     | 27,7 $\pm$ 4,8 mmHg     |
| 4       | 13,5 $\pm$ 5,1 mmHg | 23,3 $\pm$ 10,5 mmHg    |
| 4,5     |                     | 23 $\pm$ 8 mmHg         |
| 5       | 14,5 $\pm$ 5,9 mmHg | 20,3 $\pm$ 4,9 mmHg     |
| 6       | 12 $\pm$ 2,8 mmHg   | 13,7 $\pm$ 3,4 mmHg     |
| 7       | 13,7 $\pm$ 3,8 mmHg | 18,7 $\pm$ 10,3 mmHg    |
| 8       | 13,2 $\pm$ 3,8 mmHg | 15 $\pm$ 5,3 mmHg       |
| 9       | 12,2 $\pm$ 6,2 mmHg | 14,7 $\pm$ 3,3 mmHg     |
| 10      | 12,5 $\pm$ 3,6 mmHg | 12,5 $\pm$ 2 mmHg       |

Tabelle 3: Mittelwerte ( $\pm$  Signifikanz) oder Mediane (mit 95 % Vertrauensintervall) des UÖS-Drucks während der Ruhedruckmessung und nach Pentagastrinstimulation aus der Versuchsanordnung 2.

| Minuten | Fasal               | Pentagastrinstimulation |
|---------|---------------------|-------------------------|
| 0,5     |                     | 39,7 $\pm$ 23,7 mmHg    |
| 1       | 16,5 $\pm$ 3,9 mmHg | 57,7 $\pm$ 23,6 mmHg    |
| 1,5     |                     | 46,6 $\pm$ 18,7 mmHg    |
| 2       | 14,5 $\pm$ 3,9 mmHg | 45,5 $\pm$ 14,4 mmHg    |
| 2,5     |                     | 38,7 $\pm$ 8,5 mmHg     |
| 3       | 14,5 $\pm$ 3,9 mmHg | 32,2 $\pm$ 14,6 mmHg    |
| 3,5     |                     | 28,7 $\pm$ 12,9 mmHg    |
| 4       | 13,5 $\pm$ 4,1 mmHg | 21,7 $\pm$ 4,8 mmHg     |
| 4,5     |                     | 19,2 $\pm$ 3,9 mmHg     |
| 5       | 13,2 $\pm$ 3,1 mmHg | 17,8 $\pm$ 2,7 mmHg     |
| 6       | 12,2 $\pm$ 4,4 mmHg | 16,5 $\pm$ 3,1 mmHg     |
| 7       | 12,7 $\pm$ 4,1 mmHg | 12 $\pm$ 3,6 mmHg       |
| 8       | 13,3 $\pm$ 4,8 mmHg | 12 $\pm$ 4,6 mmHg       |
| 9       | 12,8 $\pm$ 3 mmHg   | 11,7 $\pm$ 5,9 mmHg     |
| 10      | 14,3 $\pm$ 3,9 mmHg | 11,3 $\pm$ 2,1 mmHg     |

Tabelle 4: Mittelwerte ( $\pm$  Signifikanz) oder Mediane (mit 95 % Vertrauensintervall) des UOS-Drucks während der Ruhedruckmessung und nach Pentagastrinstimulation aus der Versuchsanordnung 3

## 6.2. Literaturverzeichnis

1. AADLAND, E. et al.: Inhibition of pentagastrin-stimulated gastric secretion by cimetidine in healthy subjects.  
Cimetidine. Proceedings of the second international Symposium on Histamine  $H_2$ -Receptor Antagonists. Royal College of Physicians, London, October 26 and 27 (1976) 87
2. BABKA, J. C., G. W. HAGER, D. O. CASTELL: The effect of body positions on lower esophageal sphincter pressure.  
Amer. J. dig. Dis. 18 (1973) 441
3. BAILEY, R. J., S. N. SULLIVAN, B. R. D. MacDOUGALL, R. WILLIAMS: Effect of cimetidine on lower oesophageal sphincter  
Brit. med. J. 3 (1976) 678
4. BANK, S. et al.: Cimetidine and serum gastrin levels in man  
Cimetidine. Proceedings of the second international Symposium on Histamin  $H_2$ -Receptor Antagonists. Royal College of Physicians, London, October 26 and 27 (1976) 155

5. BANK, S. et al.: Basal acid output response to cimetidine in man  
Cimetidine. Proceedings of the second international Symposium on Histamine  $H_2$ -Receptor Antagonists, Royal College of Physicians, London, October 26 and 27 (1976) 110
6. BEAVEN, M. A.: Histamine  
part one. New Engl. J. Med. 294 (1976) 30  
Histamine  
second part. New Engl. J. Med. 294 (1976) 320
7. BEHAR, J., D. L. BRAND, F. C. BROWN, D. O. CASTELL, S. COHEN, R. J. CROSSLEY, C. E. POPE II, C. S. WINANS: Cimetidine in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux (A double blind controlled trial)  
Gastroenterology 74 (1978) 441
- 7a BEHAR, J., P. BIANCANI: Effect of cholecystokinin-octapeptide on lower esophageal sphincter  
Gastroenterology 73 (1977) 57
8. BROWN, F. C., A. DUBOIS, D. O. CASTELL: Failure of histamine  $H_2$  receptor blockade with cimetidine to affect resting lower esophageal sphincter pressure and response to pentagastrin  
Gastroenterology 70 (1976) A - 9 / 867

- . CARTER, D. C. et al.: Effect of cimetidine on lower oesophageal sphincter pressure. Cimetidine. Proceedings of the second international Symposium on Histamine  $H_2$ -Receptor Antagonists. Royal College of Physicians, London, October 26 and 27 (1976) 155
10. CASTELL, D. O., L. D. HARRIS: Hormonal control of gastroesophageal sphincter strength. New Engl. J. Med. 282 (1970) 886
11. CHRISTENSEN, J.: Pharmacologic identification of the lower esophageal sphincter J. clin. Invest. 49 (1970) 681
12. COHEN, S., W. LIPSHUTZ: Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter competence: interaction of gastrin and secretin J. clin. Invest. 50 (1971) 449
13. COHEN, S.: The lower oesophageal sphincter Gastroenterology 63 (1972) 1066
14. COHEN, S., W. J. SNAPE: Action of Metiamide on the lower esophageal sphincter Gastroenterology 69 (1975) 911

15. DILAWARI, J. B., A. NEWMAN, J. POLEO, J. J. MISIEWICZ: Response of the human cardiac sphincter to circulation prostaglandins  $F_2$  and  $E_2$  and to antiinflammatory drugs Gut 16 (1975) 137
16. DOODS, W. J. et al.: Effect of increased intra-abdominal pressure on lower oesophageal sphincter pressure Amer. J. dig. Dis. 20 (1975)
17. DOODS, W. J., W. J. HOGAN, W. N. MILLER, R. F. BARRERAS, R. C. ARNDORFER, J. J. STEF: Relationship between serum gastrin concentration and lower esophageal sphincter pressure Amer. J. dig. Dis. 20 (1975) 201
18. DURANT, G. J. et al.: The chemical and properties of histamine  $H_2$ -receptor antagonists Cimetidine. Proceedings of the second international Symposium on Histamine  $H_2$ -Receptor Antagonists. Royal College of Physicians, London, October 26 and 27 (1976) 1
19. FARRELL, R. L., O. T. NEBEL, A. MCGUIRE, D. O. CASTELL: The abnormal lower oesophageal sphincter in pernicious anaemia Gut 14 (1973) 767

20. FARRELL, R. L., G. T. ROLLING, D. O. CASTELL:  
Stimulation of the incompetent esophageal  
sphincter. A possible advance in therapy  
of heartburn  
Amer. J. dig. Dis. 18 (1973) 646
21. FREELAND, G. R., R. H. HIGGS, D. O. CASTELL:  
The effect of cimetidine on lower esoph-  
ageal sphincter (LES) in normal subjects  
Clin. Re. 24 (1976) 284 A
22. GOYAL, R. K., S. RATTAN: Mechanism of lower esoph-  
ageal sphincter relaxation. Action of  
prostaglandine  $E_1$  and theophylline  
J. Clin. Invest. 52 (1973) 337
23. GOYAL, R. K., D. O. CASTELL, J. CHRISTENSEN, S.  
COHEN, C. E. POPE II: Round table discussion  
on gastroesophageal reflux disease  
Gastroenterology 74 (1978) 449
24. KLINE, M. M., R. W. McCALLUM, N. CURRY, R. A. L.  
STURDEVANT: Effect of gastric alkalinization  
on lower esophageal sphincter pressure  
and serum gastrin  
Gastroenterology 68 (1975) 1137

25. KRAVITZ, J. J., W. J. SMILE, S. COHEN: Effect of histamine and histamine antagonists on human lower esophageal sphincter function  
Gastroenterology 74 (1978) 45
26. LENZIEN, G., R. ARNOLD, R. SIEWERT: Der Einfluss von Cimetidine auf intragastrales pH, Serumgastrin und Druck in unterem Ösophagusphinkter  
31. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Travemünde (1976)
27. LIPSHUTZ, W., W. HUGHES, S. COHEN: The genesis of lower esophageal sphincter pressure: its identification through the use of gastrin antiserum  
J. clin. Invest. 51 (1972) 527
28. Mac DOUGALL, B. R. D. et al.: Histamine  $H_2$  receptor antagonists in the prophylaxis and control of acute gastrointestinal haemorrhage in liver disease  
Cimetidine. Proceedings of the second international Symposium on Histamine  $H_2$ -Receptor Antagonists, Royal College of Physicians, London, October 26 and 27 (1976) 329

29. Mc GUSKIE, R. A. et al.: Cimetidine in the treatment of oesophagitis  
Cimetidine. Proceedings of the second international Symposium on Histamine  $H_2$ -Receptor antagonists, Royal College of Physicians, London, October 26 and 27 (1976) 13
30. OSBORNE, D. H., J. LENNON, M. HENDERSON, G. LIDGARD, D. C. CARTER: The effect of cimetidine on lower oesophageal sphincter pressure in man  
Gut 17 (1976) 383 A
31. OSBORNE, D. H., J. LENNON, M. HENDERSON, G. LIDGARD, R. CREEL, D. C. CARTER: Effect of cimetidine on the human lower oesophageal sphincter  
Gut 18 (1977) 99
32. PARSON, M. E. et al.: The antagonism of histamine  $H_2$ -receptors in vitro and in vivo with particular reference to the action of cimetidine  
Cimetidine. Proceedings of the second international Symposium on Histamine  $H_2$ -Receptor Antagonists. Royal College of Physicians, London, October 26 and 27 (1976) 13

33. ROESCH, W.: Untersuchungen über die hormonelle und pharmakologische Beeinflussbarkeit des unteren Ösophagussphinkters  
Habilitationsschrift an der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen (1974)
34. ROESCH, W., G. LUX, W. SCHITTENHELM, L. DEMLING:  
Stimulation of lower esophageal sphincter pressure (LESP) by cimetidine-A double-blind study  
Acta Hepato-Gastroenterol. 23 (1976) 423
35. ROGER, A. J., S. L. ROTHMANN, M. AROSTEGIN: Lower esophageal sphincter (LES) responsiveness to post prandial antacids in humans (abstr.)  
Gastroenterology 66 (1974) 876
36. SCHÖN, J. M. et al.: Effect of cimetidine on cholinergic reflex stimulation of gastric acid secretion in duodenal ulcer patients  
Cimetidine. Proceedings of the second international Symposium on Histamine  $H_2$ -Receptor Antagonists, Royal College of Physicians, London, October 26 and 27 (1976) 207
37. SIEWERT, R., A. L. BLUM, F. WALDECK: Funktionsstörungen der Speiseröhre  
Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie  
Springer-Verlag, Berlin (1976)

38. WALDECK, F., H. M. JENNEWEIN, R. SIEWERT: The continuous with drawal method for the quantitative analysis of the lower esophageal sphincter (LES) in humans  
Europ. J. clin. Invest. 3 (1973) 331
39. WALDECK, F., R. SIEWERT, H. M. JENNEWEIN, F. WEISER: Das Druckprofil im unteren Ösophagussphinkter beim Menschen und seine Beeinflussung durch Gastrin, Calcitonin und Glukagon  
Dtsch. med. Wschr. 98 (1976) 1059



### 6.3. Lebenslauf

Name: Georg Knoblach  
Geburtsdatum: 22. 04. 1954  
Geburtsort: Bamberg  
Familienstand: verheiratet, seit 16. 07. 1976  
Ehefrau: Luitgard Knoblach, geb. Außenhofer  
Geburtsdatum: 23. 02. 1954  
Geburtsort: Bamberg  
Beruf: Sozialpädagogin grad.  
Vater: Martin Knoblach  
Geburtsdatum: 15. 11. 1924  
Beruf: Bundesbahn-Betriebsinspektor  
Mutter: Margarete Knoblach, geb. Fösel  
Geburtsdatum: 23. 11. 1922  
Beruf: Hausfrau  
Bildungsgang: Volksschule: Sept. 1960 - Juli 1964  
in Bamberg  
Gymnasium: Sept. 1964 - Juni 1973  
in Bamberg  
Abitur: 08. 06. 1973 Kaiser-  
Heinrich-Gymnasium Bamberg  
Studium: Okt. 1973 - Nov. 1979 an  
der Friedrich-Alexander-  
Universität Erlangen-Nürn-  
berg Fachbereich Medizin  
Ärztliche Vorprüfung:  
26. 08. 1975  
Ärztliche Prüfung:  
19. 11. 1979  
Erteilung der Approbation als Arzt: 26. 11. 1979





